ITEM 258 : NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE

Syndrome glomérulaire

- **Protéinurie** :
  . **Dépistage sur bandelette**, confirmé par dosage (référence sur urines de 24h mais de moins en moins utilisé puisque équivalent à un ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon)
  . **Glomérulaire** : à taux élevé, composée principalement d'albumine
  . Avec ou sans **syndrome néphrotique** : protéinurie ≥ 3 g/24h (≥ 3g/g) + albuminémie < 30 g/L
- **Hématurie** :
. **Microscopique** (hématies > 10/mm^3 ou 10^4/mL) ± hématies déformées ou cylindres hématiques
. **Macroscopique** : totale, indolore, sans caillots
- **HTA**
- **Œdèmes**
- **Insuffisance rénale** : aiguë, rapidement progressive ou chronique

Syndrome	Signes	Orientation
Hématurie macroscopique récidivante	Hématurie macroscopique récidivante ± Hématurie microscopique entre les épisodes ± Protéinurie ± HTA	- **Néphropathie à IgA primitive** = **maladie de Berger** - **Syndrome d'Alport** (surdité)
Glomérulo- néphrite chronique	Protéinurie ± Hématurie ± HTA ± Insuffisance rénale	→ **Toute glomérulopathie chronique**
Syndrome néphrotique	Protéinurie ≥ 3 g/24h Albuminémie < 30 g/L Œdèmes diffus, anasarque ± Impur : HTA, hématurie, insuffisance rénale ± thromboses	- Idiopathique : **LGM, HSF** **- Glomérulonéphrite extramembraneuse** **- Glomérulonéphrite lupique** **- Amylose** - **Néphropathie diabétique** **- Glomérulonéphrite membrano-proliférative**
Syndrome néphritique aigu	Tableau brutal en quelques jours Œdèmes, HTA Hématurie macroscopique, protéinurie IRA modérée, oligurie **Diminution du complément ++**	- **Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse** (> 12 jours après infection) → **Incidence en diminution**
Glomérulo- néphrite rapidement progressive	Insuffisance rénale rapidement progressive (quelques jours/semaines), s'aggravant Protéinurie, hématurie Signes extra-rénaux, vasculaire	- **Vascularite à ANCA : GPA, PAM** - **Maladie de Goodpasture** - Toute autre **glomérulonéphrite proliférative extracapillaire**

Signes extra-rénaux

Infection bactérienne	- Aiguë : **angine, infection cutanée, endocardite, arthrite**	**- Glomérulonéphrite post-infectieuse** **- Néphropathie à IgA primitive**
	- Chronique : **endocardite, ostéomyélite, tuberculose, lèpre**	**- Glomérulonéphrite infectieuse** avec prolifération endo ± extracapillaire **- Amylose AA**
Infection virale	**- VIH** **- Hépatite B** **- Hépatite C**	**- HIVAN** (néphropathie associée au HIV) **- Glomérulonéphrite extramembraneuse** **- Cryoglobulinémie, GEM**
Métabolique	**- Diabète**	**- Néphropathie diabétique**
Vascularite	- Signes cliniques : AEG, myalgie, arthralgie, purpura vasculaire, livedo, hémorragie alvéolaire (dyspnée, hémoptysie), hémorragie digestive, épistaxis, rhinite croûteuse, sinusite, signes neurologiques, uvéite, épisclérite… - Biologie : ANCA, Ac anti-MBG	- **Polyangéite microscopique** - **Granulomatose avec micro-polyangéite** - **Maladie de Goodpasture** - **Purpura rhumatoïde** - **Vascularite infectieuse** avec glomérulonéphrite infectieuse
Auto-immune	**- Lupus**	**- Glomérulonéphrite lupique** (classe I à V)
Maladie inflam- matoire chronique	- **PR, spondylarthropathie** - **Maladie périodique**…	**- Amylose AA** **- Néphropathie à IgA**
Gammapathie monoclonale	- **Myélome** - **MGUS**	**- Amylose AL** - Autre **maladie à dépôts d'Ig** (Randall)
Maladie génétique	- Antécédents familiaux, surdité, lenticône	**- Syndrome d'Alport**

<table>
<tr><td>Bilan orienté</td><td colspan="3">- Ac anti-nucléaires, Ac anti-ADN natifs : lupus
- Complément sérique (CH50, fraction C3, C4) : GN post-infectieuse, lupus, cryoglobulinémie
- Ac anticytoplasme des PNN (ANCA) : vascularite
- Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG) : Goodpasture
- Cryoglobulinémie, sérologie hépatite C : cryoglobuline
- EPS, immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires, chaînes légères sérique : amylose AL ou autres maladies à dépôts d'Ig (Randall)
- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB
- Ac anti-PLA2R : glomérulonéphrite extramembraneuse primitive</td></tr>
<tr><td rowspan="11">PONCTION-BIOPSIE RENALE</td><td>Indication</td><td colspan="2">Tout syndrome de néphropathie glomérulaire, sauf :
- Syndrome néphrotique pur chez l'enfant de 1 à 10 ans
- Diabétique avec rétinopathie diabétique au FO, sans hématurie
- Amylose documentée sur biopsie autre (BGSA…)
- Glomérulopathie héréditaire familiale déjà documentée</td></tr>
<tr><td>Objectif</td><td colspan="2">Intérêt diagnostique : le type histologique oriente l'enquête étiologique
Intérêt thérapeutique : orientation du traitement selon l'étiologie
Pronostique : permet d'évaluer l'importance de la fibrose, sévérité des lésions vasculaires</td></tr>
<tr><td>Modalité</td><td colspan="2">= Biopsie percutanée du pôle inférieur du rein, généralement du rein gauche
- En hospitalisation, sous contrôle échographique, sous AL, suivi d'un repos strict au lit pendant 12h
- 2 prélèvements pour étude en microscopie optique (fixé) et immunofluorescence (congelé)
± 1 prélèvement pour microscopie électronique si suspicion de syndrome d'Alport ou de maladie de dépôts d'Ig</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Complications</td><td>Aiguë</td><td>- Hématome périrénal : douleur lombaire
- Hématome intra-rénal (1 à 10%) : hématurie ++, caillots, colique néphrétique, RAU
- Hématome rétropéritonéal (0,5 à 1%) : syndrome hémorragique, choc hémorragique ++
- Le plus souvent bénins, mais parfois embolisation ou néphrectomie de sauvetage</td></tr>
<tr><td>Chronique</td><td>- Fistule artérioveineuse (0,1 à 0,5%) : souffle, HTA, risque de rupture</td></tr>
<tr><td>CI</td><td colspan="2">- Contre-indication temporaire : HTA mal contrôlée, pyélonéphrite aiguë
- Rein unique (sauf transplanté)
- Anomalie anatomique : kystes multiples, rein en fer à cheval, suspicion de PAN (anévrismes), rein tumoral…
- Troubles de coagulation : TP/TCA indispensable → PBR par voie transjugulaire si non corrigeable
- Antiagrégants plaquettaires : arrêt 5 jours avant pour l'aspirine ou 10 jours avant pour le clopidogrel</td></tr>
<tr><td>Histologie normale</td><td colspan="2">- Cellules épithéliales :
. Pariétales : tapissent la capsule de Bowman
. Viscérales = podocytes : au contact avec le versant externe de la MBG par l'intermédiaire d'extensions cellulaires = pédicelles
- Cellules endothéliales : fenestrées, constituent la paroi du capillaire glomérulaire, reposant sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire
- Cellules mésangiales = dans le mésangium (tissu de soutien), synthèse des protéines de la matrice extracellulaire, activité de contraction modulant la surface de filtration glomérulaire
→ Barrière de filtration : cellules endothéliales + MBG + podocytes et pédicelles</td></tr>
<tr><td>Etude</td><td colspan="2">- Microscopie optique : coloration PAS, trichrome et argentique
- Immunofluorescence : Ac anti-IgG, IgA, IgM, C3, C1q, chaînes légères d'Ig et fibrine
- Microscopie électronique : étude de la structure de la MBG, des podocytes et des dépôts</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Lésions glomérulaires élémentaires</td><td colspan="2">- Topographie :
. Segmentaire (une partie du glomérule) ou globale (tout le glomérule)
. Focale (quelques glomérules) ou diffuse (tous les glomérules)</td></tr>
<tr><td>Prolifération cellulaire</td><td>- Mésangiale = cellules mésangiales : nombreuses pathologies, peu sévère si isolé
- Endocapillaire = cellules endothéliales et infiltration par des polynucléaires et des monocytes : atteinte inflammatoire aiguë, insuffisance rénale modérée
- Extracapillaire = cellules épithéliales pariétales : insuffisance rénale aiguë, (glomérulonéphrite rapidement progressive : à croissants)</td></tr>
<tr><td>Sclérose</td><td>= Fibrose : accumulation cicatricielle d'un matériel collagénique remplaçant le glomérule détruit :
- En totalité : glomérule scléreux « en pain à cacheter »
- En partie : sclérose segmentaire</td></tr>
<tr><td>Dépôts immuns</td><td>= IgG, IgM, IgA, complément :
- Mésangiaux
- Endo-membraneux = sous-endothéliaux = versant interne de la MBG
- Intra-membraneux = dans la membrane basale glomérulaire
- Extramembraneux = podocytes = versant externe de la MBG</td></tr>
<tr><td>Dépôts non immuns</td><td>- Dépôts hyalins : hyalinose segmentaire et focale
- Dépôts amyloïdes : amylose AL (chaînes d'Ig) ou AA (SAA)
- Protéines et matrices extracellulaires glycosylées : diabète</td></tr>
</table>

PONCTION-BIOPSIE RENALE	*Résultat*	Histologie	Prolifération	Dépôts
		Lésions glomérulaires minimes	**Aucune lésion visible en microscopie optique** Rétraction des pieds des podocytes en microscopie électronique Lésions glomérulaires minimes dans 5% des cas : prolifération mésangiale	
		Hyalinose segmentaire et focale	**Ø**	**Dépôts hyalins segmentaires** Dépôts d'IgM
		Glomérulonéphrite extramembraneuse	**Ø**	**Dépôts d'IgG et C3 extramembraneux**
		Amylose	**Ø**	**Dépôts amyloïdes :** - SAA dans l'amylose AA - Monotypiques de chaines d'Ig si AL
		Néphropathie diabétique	**Ø**	**Accumulation de matrice extracellulaire glycosylée**
		Néphropathie à IgA	**Prolifération mésangiale** ± endocapillaire ± extracapillaire	**Dépôts d'IgA mésangiaux généralisés et diffus** ± de C3 ± Dépôts endocapillaires
		Lupus	**Prolifération extracapillaire** ± endocapillaire ± mésangiale	**Dépôts d'IgG, IgA ± IgM** **Dépôts de C3 et C1q** Mésangiaux ± capillaires ± extra-membraneux selon la classe
		Glomérulonéphrite des vascularites à ANCA	**Prolifération extracapillaire** ± endocapillaire ± mésangiale	**Ø**
		Glomérulonéphrite endo-membraneuse/post-infectieuse	**Prolifération endocapillaire** ± mésangiale ± extracapillaire	Dépôts de C3 et IgG mésangiaux et capillaires (en ciel étoilé) ± IgM, IgA
		Maladie de Goodpasture	**Prolifération extracapillaire**	Dépôts d'IgG linéaires le long de la membrane basale glomérulaire

SYNDROME NÉPHROTIQUE A LÉSIONS GLOMÉRULAIRES MINIMES

= néphrose lipoïdique : principale cause de syndrome néphropathique de l'enfant (90% des cas < 8 ans), beaucoup plus rare chez l'adulte (10%), prédominance masculine
NB : **LGM et HSF** font partis d'une entité appelée : les **syndromes néphrotiques idiopathiques**

Diagnostic

C
= Début brutal, parfois après un épisode infectieux ou un contact allergénique
- **Syndrome néphrotique**, généralement **pur**, avec protéinurie sélective
- **Douleurs abdominales** fréquentes chez l'enfant
- Complications fréquentes : **thrombose, infection**

Int
→ Eliminer un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes secondaires :
- Cause médicamenteuse : **AINS**, **interféron**
- Cause hématologique : **lymphome de Hodgkin**, rarement **lymphome non hodgkinien**

PC
Ponction-biopsie rénale
Non systématique chez l'enfant si :
- Syndrome néphrotique pur
- **Agé entre 1 et 10 ans**
- **Sensible aux corticoïdes ++**
- **S**ans antécédents familiaux de néphropathie
- Sans signes extrarénaux
- Complément sérique normal

Résultat
- **Glomérules optiquement normaux**, sans dépôts
- **Rétraction des pieds des podocytes** au ME (non nécessaire au diagnostic)
- Lésions glomérulaires minimes (5% des cas) : **prolifération mésangiale** diffuse

DD
Hyalinose segmentaire et focale idiopathique
= 2nd syndrome néphrotique idiopathique : plus fréquent chez l'adulte
- **Syndrome néphrotique impur** : hématurie, HTA voire IR progressive
- Histologie : synéchie floculo-nodulaire, zones scléreuses, dépôts hyalins, d'IgM et C3…
- Moins bonne réponse à la corticothérapie

→ Possible forme de passage entre **LGM** et **HSF**

TTT

TTT symptomatique
= Prise en charge du syndrome néphrotique :
. **Régime limité en sel :** 6 g/j
. **Bloqueurs du SRA = IEC/ARA2**
- Objectifs : PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/24h
- Traitements adjuvants de la corticothérapie (*cf. infra*) :
. Régime pauvre en sucre / Protection gastrique
. Supplémentation en K+, en vitamine D et en calcium

Corticothérapie
- Chez l'enfant:
. 60 mg/m² (ou 2 mg/kg), max 60 mg pendant **4 semaines**
. 60 mg/m² (1,5 mg/kg), max 40 mg, discontinu 1 jour/2 : ↘progressive sur **3 à 4 mois**
. **Durée totale du traitement : 4.5 mois**
- Chez l'adulte :
. **1 mg/kg/j**, max 80 mg/j, poursuivi **1 mois** après rémission (jusqu'à 16 semaines)
. Puis ↘ progressive sur **6 mois**

Cortico-sensibilité
= **Réponse à la corticothérapie** sans rechute immédiate : 80 à 90% des cas
- **Rechute** dans 50% des cas : reprise de corticothérapie

Cortico-dépendance
= **Rechute** à la diminution de la corticothérapie ou dans les mois suivant son arrêt : **3 mois** chez l'enfant ou **2 mois** chez l'adulte
- Adjonction d'un **immunosuppresseur** ou **immunomodulateur (*cf infra*)**

Cortico-résistance (10% des cas)
= **Non-réponse au traitement par corticoïdes à dose maximale > 4 semaines** chez l'enfant (après 3 bolus de Solumédrol) ou **> 8-12 semaines** chez l'adulte : d'emblée ou après une ou plusieurs rechutes, plus fréquente chez l'adulte (20%)
- **Ponction-biopsie rénale** indispensable chez l'enfant
- Adjonction d'un **immunosuppresseur** ou **immunomodulateur**
- Evolution dans **50%** des cas vers l'IRC terminale en 5 ans

Immuno-suppresseur/ modulateur
- **Mycophénolate mofétil :** cytopénie, infections
- **Ciclosporine** (efficacité = 50%) : néphrotoxique, HTA
- **Rituximab** (anti-CD20) : infections

Cortico-sensibilité	Chez l'enfant	Chez l'adulte
Corticothérapie initiale	60 mg/m² ou 2 mg/k pendant 4 semaines ↘Progressive sur 3 à 4 mois	1 mg/kg jusqu'à 1 mois après rémission ↘Progressive sur 6 mois
Echec à 1 mois	Bolus de méthylprednisone x 3 à 48h d'intervalle	
Cortico-dépendance	Rechute à < 20 mg/j de corticoïdes ou < 3 mois après arrêt	Rechute à < 20 mg/j de corticoïdes ou < 2 mois après arrêt
Cortico-résistance	Non réponse > 2 mois	Non réponse > 3 mois

HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE

HSF = lésion **histologique** (et non maladie) : diagnostic à la biopsie rénale
- Microscopie optique :
. **Dépôts hyalins** : protéines plasmatiques piégées dans la fibrose
. **Lésions de sclérose** (hyalinose = fibrose mésangiale) **segmentaire** et **focale**
. Immunofluorescence : présence de quelques **dépôts d'IgM** et de **C3** dans les lésions de HSF
→ Possible au cours de la **plupart des néphropathies** : mécanisme important d'aggravation des lésions rénales

Isolée primitive	= **Syndrome néphrotique idiopathique** : sans autre anomalie histologique des glomérules - 10 à 15% des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20% de l'adulte (notamment de l'homme jeune) - **Syndrome néphrotique** volontiers impur, avec hématurie et HTA, voire IR progressive - Maladie plus sévère : . Réponse moins bonne aux corticoïdes . Risque plus élevé d'évolution vers l'IR terminale en 5 à 20 ans . Risque élevé de récidive en cas de transplantation (**30-35%**), avec risque de perte du greffon → Forme très précoce de l'enfant et/ou corticorésistante : rechercher une **mutation du gène codant pour des protéines du podocyte (néphrine, podocyne)**
Isolée secondaire	→ Moins fréquente que les formes isolées idiopathiques - **Réduction néphronique** (protéinurie sans syndrome néphrotique) : **agénésie rénale**, **hypoplasie rénale segmentaire**, **reflux vésico-urétéral**, **obésité** - **Forme héréditaire** par **mutation d'un gène d'une protéine du podocyte** - **Infection VIH** - **Toxique : consommation d'héroïne, pamidronate** **- Drépanocytose** **- Hypoxie rénale chronique**

GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE

Glomérulonéphrite extramembraneuse :
- 1ère cause de syndrome néphrotique de l'adulte = **40%** des cas
- Surtout chez le sujet âgé **> 60 ans**, avec une prédominance masculine
- Rare chez l'enfant (< 5% des cas)
- Prédominance masculine
- Fréquemment associé à l'**haplotype HLA B8DR3**

Diagnostic	C		- **Syndrome néphrotique** (85% des cas), généralement impur : . **Hématurie macroscopique** (40% des cas) . **HTA** et **IRC** (30% des cas) - Complication spécifique : **thrombose des veines rénales** particulièrement fréquente
	PC	**PBR**	- Absence de prolifération cellulaire, MBG normale ou épaissie et spiculée sur son versant externe - Immunofluorescence : **dépôts extramembraneux granuleux d'IgG** et souvent de **C3**
		Bilan étiologique	**- Ac circulant anti-PLA2-R** : systématique - Recherche de **néoplasie** (surtout > 40 ans) : **NFS, bilan ferrique, bilan hépatique, PSA, RP** voire **TDM thoracique, échographie abdominale, endoscopie digestive, bilan gynécologique** - **Sérologie VHC, VHB, syphilis** - Bilan immunologique : **AAN, test de Farr, dosage du complément, Ac anti-TG, anti-microsome** - Selon le contexte : **électrophorèse de l'Hb, sérologies parasitaires**
Etiologie	**GEM primitive**		= **85%** des cas : dépôts immuns dirigés contre un **Ag podocytaire**, le plus souvent le **récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R)** - Recherche d'Ac circulant anti-PLA2-R systématique (dans le sang et le glomérule à la PBR) - Second anticorps découvert : **AC anti-récepteur TSHD7** (*thrombospondin-type A domain)*
	GEM secondaire		= **15%** des cas, notamment chez le sujet âgé > 60 ans : à rechercher surtout si Ac anti-PLA2R négatif - **Médicament** : **AINS** - **Néoplasie +++** (surtout > 50 ans) : **poumon**, **sein**, **colorectal**, **mélanome** - **Lupus** - Autre MAI : **Gougerot-Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, Basedow** - **Infection** (rare) : **hépatite B ± C, syphilis, lèpre, filariose, paludisme à *Plasmodium malariae***
Pronostic			- Pronostic variable, souvent favorable, imprévisible : - **25%** des cas : **rémission spontanée** - **50%** des cas : **rémission partielle** (persistance d'une protéinurie) - **25%** des cas : **IRC lentement progressive**
TTT			- Traitement essentiellement **symptomatique** et anti-protéinurique - Traitement étiologique dans les formes secondaires - Discuter une **corticothérapie** ou un traitement par **immunosuppresseur** (rituximab) en cas de **forme primitive** évoluant depuis > 6 mois

GLOMÉRULONÉPHRITE A DÉPOTS MÉSANGIAUX D'IGA

Maladie de Berger = glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA primitive = néphropathie à IgA :
- La plus fréquente des glomérulonéphrites dans le monde : **prévalence = 1,5/1000 habitants** pour les formes symptomatiques
- **5e cause** de dialyse
- Touche essentiellement l'adulte jeune avec une prédominance masculine

Diagnostic

C

→ **Tous les syndromes glomérulaires** sont possibles, avec une prédominance de **l'hématurie** :
- **Anomalie urinaire isolée** dans 2/3 des cas
- **Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante** (1/3 des cas) : sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48h d'un épisode infectieux ORL
- **Syndrome de glomérulonéphrite chronique** : protéinurie, HTA, insuffisance rénale chronique
- **Hématurie microscopique** isolée et asymptomatique, généralement de découverte fortuite (médecine du travail)
- Plus rarement : - **Syndrome néphrotique impur** avec hématurie et HTA
  - **Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive**

Bio

- ↗ **des IgA sériques** dans 50% des cas, la plupart du temps hypoglycosylée
- **Complément sérique** normal

PC

Ponction- biopsie rénale

- **Dépôts mésangiaux généralisés et diffus d'IgA** et de **C3**

→ Parfois glomérules optiquement normaux : diagnostic à l'immunofluorescence

Lésions mésangiales :

. **Hypertrophie de la matrice mésangiale**, volontiers segmentaire

. Parfois associée à une **prolifération cellulaire mésangiale** dans les formes plus évoluées

Lésions d'âge différents (plusieurs poussées)

± **Prolifération endocapillaire** ± **prolifération extracapillaire** dans les formes sévères

DD

Néphropathie à IgA secondaire

- **Cirrhose** (toute origine)
- **Maladie inflammatoire chronique de l'intestin : maladie cœliaque, maladie de Crohn**
- **Spondylarthropathie**
- **Maladie cutanée inflammatoire** : **dermatose bulleuse**

Néphropathie à IgA du purpura rhumatoïde

- **Signes extra-rénaux** : myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, douleurs abdominales
- **Atteinte rénale** inconstante, à rechercher systématiquement : hématurie, protéinurie, insuffisance rénale
- Parfois sévère : **glomérulonéphrite rapidement progressive**, avec prolifération endo- et extracapillaire et dépôts d'IgA mésangiaux et endo-membraneux
- Corticothérapie forte dose dans les formes sévères (atteinte rénale sévère, atteinte digestive)

Evolution

- Pronostic très variable, généralement de progression **très lente**
- **20 à 30%** d'IRC **terminale** dans les 20 ans qui suivent le diagnostic

Facteurs de mauvais pronostic

- Sexe masculin
- Stade de l'insuffisance rénale au diagnostic
- Sévérité de l'HTA
- Importance de la protéinurie
- Sévérité de la prolifération glomérulaire (mésangiale, endocapillaire, ou extracapillaire)
- Sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle
- Lésions vasculaires

TTT

→ Aucun traitement codifié
- Dépistage et traitement des **foyers infectieux ORL** et **dentaires**
- **Traitement symptomatique** et **néphroprotecteur**
- **Corticothérapie** discutée, voire **immunosuppresseur** dans les maladies de Berger graves
- Au stade d'IR terminale : **transplantation rénale** proposée → récidive histologique fréquente sur le greffon, généralement non responsable de la perte du greffon

GLOMÉRULONÉPHRITE RAPIDEMENT PROGRESSIVE

Diagnostic

C

= Forme la plus grave de néphropathie glomérulaire : risque d'IR terminale rapide
- **Insuffisance rénale** rapidement progressive (quelques jours-semaines), évoluant vers l'**oligo-anurie**
- **Hématurie** constante : habituellement macroscopique, souvent inaugurale
- **Protéinurie** variable, parfois peu abondante
- **HTA** constante, avec risque d'OAP

→ A évoquer devant tout **syndrome néphritique** sans régression clinique > 1 semaine ou avec ↗ de la créatininémie

PC — Ponction-biopsie rénale URGENTE

= **Glomérulonéphrite nécrosante à croissants** ou **glomérulonéphrite extracapillaire :**
- **Prolifération extracapillaire** : **croissants extracapillaires** (prolifération de cellules épithéliales dans la chambre urinaire), **rupture de la paroi du capillaire glomérulaire**, avec **afflux de cellules inflammatoires** et **dépôts de fibrine** traduisant la **nécrose de la paroi du capillaire glomérulaire**
- Dépôts :
  . **Linéaires d'IgG intra-membraneux** : Ac anti-MBG (type 1)
  . **Endo-membraneux et granuleux d'IgG** et/ou **complément** : complexes immuns (type 2)
  . **Sans dépôts d'Ig** : pauci-immune (type 3)

GNRP à dépôts d'Ac anti-MBG (type 1)

Maladie de Goodpasture

= Présence d'Ac anti-MBG circulants, dirigé contre un Ag du domaine NC-1 de la chaîne α3 du **collagène type IV** (Ag absent dans le syndrome d'Alport) : rare
- **Syndrome pneumo-rénal** :
  . **Glomérulonéphrite rapidement progressive**
  . **Hémorragie intra-alvéolaire**

C
- Terrain typique : homme jeune fumeur ou sujet âgé
- **Atteinte pulmonaire** (2/3 des cas) souvent révélatrice, précédant les signes rénaux de quelques semaines/mois) : **toux, dyspnée, hémoptysie**, voire **DRA**
- **Atteinte rénale : GNRP** avec **insuffisance rénale** souvent oligo-anurique

→ Aucune atteinte articulaire, cutanée, ganglionnaire et ORL

Bio
- Présence d'**Ac anti-MBG circulants** ++ : diagnostic et suivi
- **Syndrome inflammatoire biologique**
- **Anémie microcytaire ferriprive** évocatrice (par hémorragie et séquestration de fer)
- Complément et bilan immunologique (FR, cryoglobulinémie, ACAN, Farr) normaux

PC
- **Ponction-biopsie rénale en urgence** : - GNRP avec croissants épithéliaux
  - Dépôts linéaires d'IgG ± C3 le long de la MBG
- Atteinte pulmonaire : - **RP** : opacités alvéolaires et/ou interstitielles bilatérales
  - **Hémorragie alvéolaire** : sidérophages au LBA, score de Golde élevé

TTT

Pronostic : - Pulmonaire : **pronostic vital** en jeu (20% de décès), risque de **rechutes**
- Rénal : **pronostic médiocre**

TTT sympto-matique
- **Diurétique de l'anse, O_2,** transfusion de **CGR** voire **épuration extra-rénale**
- **Transplantation rénale :** possible > 12 mois après négativité des Ac anti-MBG

→ Sans récidive sur le greffon

TTT spécifique

→ Urgence thérapeutique, poursuivi > 6 mois, jusqu'à négativation des Ac
- **Échanges plasmatique massifs**
- **Corticothérapie** :
  . Initiale : 15 mg/kg/j IV pendant 3 jours
  . Puis : 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines
- **Cyclophosphamide**

DD

Autre cause de syndrome pneumo-rénal
- **Granulomatose avec polyangéite** (maladie de Wegener)
- **Polyangéite microscopique**
- Rarement : **cryoglobulinémie**, **lupus**

Atteinte rénale et pulmonaire
- **IR terminale** ou **IRA** (glomérulaire ou non) avec **œdème pulmonaire de surcharge** ou **pneumopathie infectieuse**
- **Endocardite tricuspidienne**
- **Thrombose des veines rénales** avec **embolie pulmonaire**

Type 2

= **Dépôts glomérulaires granuleux endo-membraneux abondants d'Ig** et de **complément**
- Bilan : **cryoglobulinémie, Ac anti-nucléaire, test de Farr, dosage du complément** (↘ sauf si purpura rhumatoïde)

Cause
- **Lupus érythémateux disséminé** : dépôts d'IgG, IgA, IgM, C3, C1q
- **Cryoglobulinémie mixte** : dépôts d'IgG, IgM, C3 ± C1q
- **Purpura rhumatoïde** : dépôts d'IgA et C3
- **Glomérulonéphrite infectieuse**

Pauci-immune (type 3)

= Sans dépôts d'Ig dans les glomérules : traduit le plus souvent l'atteinte rénale d'un vascularite associée aux ANCA
- Rôle pathogène des ANCA : active les PNN → nécrose de la paroi des petits vaisseaux
- 2 types selon la fluorescence : - **ANCA cytoplasmique (c-ANCA)** : dirigé contre la **protéinase 3 (PR3)**, plutôt associée à la granulomatose avec polyangéite (Wegener)
  - **ANCA périnucléaire (p-ANCA)** : dirigé contre la **myélopéroxydase (MPO)**, associé à la polyangéite microscopique

Diagnostic

C

- Signes généraux : **fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, hyperleucocytose, CRP élevée**
- Signes rénaux : **GNRP** avec insuffisance rénale aiguë en quelques semaines

Signes de vascularite *(aucun ou plusieurs signes peuvent être présents)*

- **Purpura vasculaire palpable, livedo**
- **Hémorragie intra-alvéolaire** : toux, dyspnée, hémoptysie, infiltrats pulmonaires
- **Douleurs abdominales** avec **diarrhées sanglantes**
- **Episclérite**
- **Mono-** ou **multinévrite**

Signes spécifiques

Granulomatose avec polyangéite de Wegener

- Signes ORL : **rhinite croûteuse, épistaxis, ulcérations nasales et pharyngées, sinusite, otite**
- **Nodules pulmonaires**
- **Tumeur rétro-orbitaire**
- **ANCA** dans > 90% des cas, de type c-ANCA, anti-protéinase 3 (PR3), sans valeur prédictif (non liée aux rechutes, négativité non exigée si transplantation)

Polyangéite microscopique

- Aucun signe clinique spécifique
- **ANCA** dans > 80% des cas, de type p-ANCA, anti-myélopéroxydase (MPO)

Ponction-biopsie rénale

- **Glomérulonéphrite** avec **prolifération extracapillaire**
- **Nécrose de la paroi des capillaires glomérulaires**
- **Absence de dépôt** d'Ig en immunofluorescence

TTT

→ Survie rénale à 5 ans de **80%** en moyenne sous traitement
→ Efficace seulement en l'absence de lésions rénales fibreuses étendues

TTT spécifique

Phase aiguë

- Monothérapie ou association selon la sévérité : - **Corticothérapie**
  - **Cyclophosphamide**
  - **Rituximab** (anti-CD20)
- **Echange plasmatique** dans les formes rénales sévères

Traitement d'entretien

- Immunosuppresseur au moins deux ans **Azathioprine** ou **rituximab**
- Risque de rechute plus élevée dans les vascularites à ANCA anti-PR3

Mesures associés

- **Eradication des foyers infectieux ORL et dentaires**
- **Prévention des infections opportunistes** par Bactrim®
- Contrôle de l'HTA et de la protéinurie par **IEC** et **diurétiques**
- Surveillance clinico-biologique : rechute clinique, créatinine, protéinurie, hématurie, NFS (leucopénie sous cyclophosphamide), CRP, quantification des ANCA

GLOMÉRULONÉPHRITE POST-INFECTIEUSE

Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique = forme typique, survenant > 15 jours après un épisode infectieux ORL ou cutané à **streptocoque A** non traité par antibiotique

Diagnostic

C

- **Syndrome néphritique** = début brutal, installation en quelques jours : protéinurie glomérulaire, hématurie (parfois macroscopique), HTA, œdèmes, IRA (généralement modérée)

Bio

- **Consommation du complément** : ↘C3 et C4 fréquente

PC

Ponction-biopsie rénale

→ Systématique chez l'adulte, indiquée chez l'enfant si syndrome néphritique d'évolution atypique ou baisse du complément persistante > 2 mois
- **Prolifération endocapillaire diffuse** avec afflux de cellules inflammatoires (PNN)
- Forme sévère : **prolifération extracapillaire** associée
- **Dépôts de C3 mésangiaux** et dans la **paroi des capillaires glomérulaires** (dépôts en « ciel étoilé »), parfois volumineux dépôts granuleux de C3 en **position extramembraneuse** (« *humps* »)

TTT

- Pronostic excellent : guérison sans séquelle chez 90% des enfants et 80% des adultes
- **TTT exclusivement symptomatique** (ø traitement antibiotique) : diurétique, antihypertenseur, régime désodé strict
- Surveillance : régression clinique en 48h, normalisation du complément en 6 à 8 semaines

AMYLOSE

Ensemble de maladies caractérisées par le dépôt (localisé au rein ou diffus) d'une substance amorphe constituée de protéines insolubles avec conformation fibrillaire et s'organisant en feuillets ß-plissés
- Prennent la coloration au rouge Congo
- Biréfringents jaune-verre en lumière polarisée

Plusieurs types d'amyloses :
- AA (dérivés de la protéine AA) : compliquant les maladies inflammatoires chroniques (PR, MICI, fièvre méditerranéenne familiale, cancer, infections prolongées, dilatations des bronches)
- AL (chaines légères d'immunoglobulines, principalement lambda) : compliquant les gammapathies monoclonales et myélomes
- Amyloses héréditaires

Diagnostic	C	- Syndrome néphrotique intense, sans hématurie ni HTA, persistant avec l'insuffisance rénale, et gros reins - Autres localisations cliniques selon les dépôts : atteinte cardiaque (pronostique), hépatomégalie, macroglossie, multinévrite, neuropathie végétative, diarrhée
	PC	- **Biopsie cutanée** : absence de coloration de la membrane basale avec Ac anti-chaîne α5 du collagène - **PBR** = en cas de doute diagnostique à la biopsie cutanée ou pour évaluation de l'atteinte rénale : glomérules normaux en microscopie optique, altération de la MBG en microscopie électronique, absence de coloration avec Ac anti-chaîne α5 du collagène - **Test génétique** en dernière intention
TTT		- Amylose AA : pas de traitement spécifique. Traitement de la cause de l'inflammation (colchicine pour maladie périodique...) - Amylose AL : voir fiche correspondante.

SYNDROME D'ALPORT

= **Maladie héréditaire** par **anomalie de structure du collagène IV** : prévalence 1/50 000
- Mutation autosomique dominante du **gène COL4A5** (chromosome **X**) = 80% : forme sévère chez le garçon (début vers 3-4 ans, IR terminale à 40 ans) et moins sévère chez la fille (début vers 9-10 ans)
- Mutation autosomique récessive du **gène COL4A3** ou **COL4A4** (chromosome **2**) = 15% : début identique chez la fille ou le garçon, IR terminale rapide (vers 15-20 ans)

Diagnostic	C	- Antécédents familiaux - Néphropathie glomérulaire avec hématurie, évoluant vers **l'IR terminale** - **Surdité de perception bilatérale** par atteinte cochléaire, généralement modérée - Atteinte oculaire (1/3) : **lenticône**, **lésion cornéenne**, **cataracte**
	PC	- **Biopsie cutanée** : absence de coloration de la membrane basale avec Ac anti-chaîne α5 du collagène - **PBR** = en cas de doute diagnostique à la biopsie cutanée ou pour évaluation de l'atteinte rénale : glomérules normaux en microscopie optique, altération de la MBG en microscopie électronique, absence de coloration avec Ac anti-chaîne α5 du collagène - **Test génétique** en dernière intention